

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS

(11) N° d' publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 660 311

(21) N° d' enregistrement national :  
90 04159

(51) Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 495/22; A 61 K 31/55//C 07 D 495/22, 211:70,  
333:00, 243:00, 249:00)

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 02.04.90.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE  
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS  
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société Anonyme —  
FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 04.10.91 Bulletin 91/4C.

(72) Inventeur(s) : Braquet Pierre, Laurent Jean-Pierre,  
Esanu André et Roland Alain.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

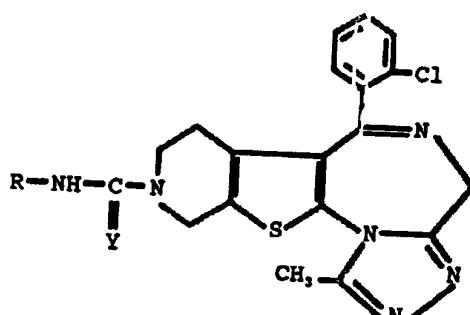
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

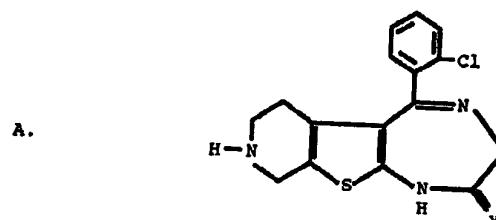
(74) Mandataire : Lachassagne Jacques.

(54) Procédé de préparation des nouveaux dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine.

(57) L'invention concerne un procédé de préparation des  
dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine de formule:



dans laquelle Y représente l'oxygène ou le soufre et R  
représente différents substituants, consistant à faire réagir le  
composé de thiéno-triazolo-diazépine de formule A:



sur le dérivé approprié R-N=C=Y,  
- à faire réagir, ensuite, le composé obtenu sur de l'hy-  
drate d'hydrazine et, enfin,  
- à effectuer la cyclisation du composé ainsi obtenu avec  
de l'orthoacétate de triéthyle.

FR 2 660 311 - A1

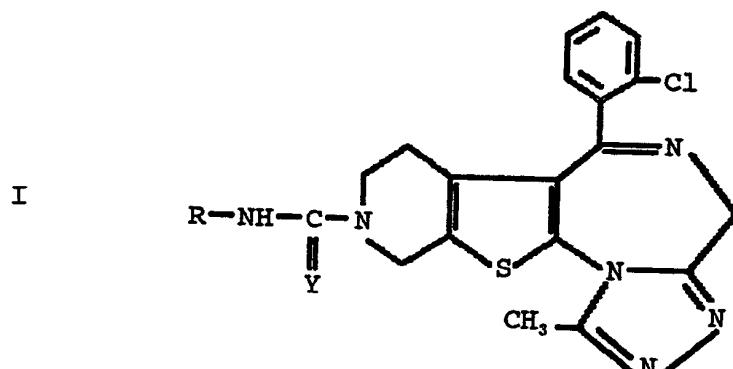


λ

5

La présente invention concerne un procédé de préparation des nouveaux dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine qui sont plus particulièrement intéressants comme agents anti-asthmatique, anti-allergique et protecteurs gastro-intestinaux.

L'invention concerne plus particulièrement la préparation des dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine répondant à la formule générale I :



10 dans laquelle Y représente l'oxygène ou le soufre et R représente :

- un groupement alcényle en chaîne droite ayant jusqu'à 5 atomes de carbone,
- un groupement alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 20 atomes de carbone ou cyclique ayant jusqu'à 6 atomes de carbone,
- 15 - un groupement aralcoyle ou hétéro-aralcoyle dont la partie alcoyle est en chaîne droite ou ramifiée et comporte jusqu'à 5 atomes de carbone,

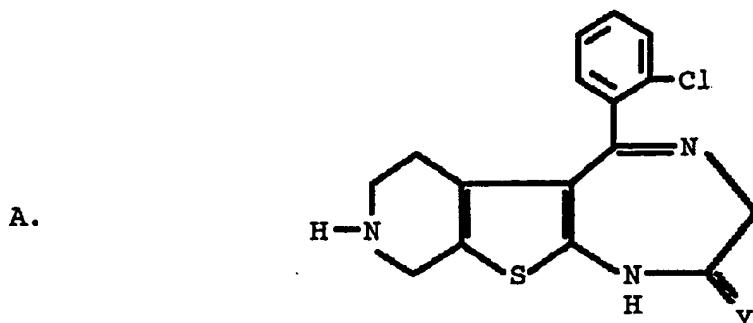
- 2 -

- un groupement phényle substitué par un ou plusieurs groupements alcoyles ou groupements alcoxy ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, par un groupement phénoxy, par un groupement sulfonyle alcoylé ayant jusqu'à 5 atomes de carbone ou par des atomes de fluor, de chlore ou des groupements trifluorométhyle ou
- 5 - un reste bicyclique condensé contenant un hétéro atome et
- un groupement sulfonyle substitué par un phényle ou par un hétéro-aryl ou par un groupement bicyclique condensé,
- 10 ainsi que de leurs sels thérapeutiquement acceptables.

La technique antérieure dans le domaine de la présente invention est illustrée dans le brevet américain 4 621 083 (ou B.E. 176 927) qui décrit des composés du type thiéno-triazolo-diazépine ayant une activité antagoniste du PAF.

15 Ces nouveaux composés présentent une activité antagoniste du PAF dix à cent fois supérieure à celle décrite dans le brevet mentionné ci-dessus et également une efficacité plus grande.

20 La préparation des composés selon l'invention consiste à faire réagir, sous circulation d'azote, le composé de thiéno-triazolo-diazépine de formule A :

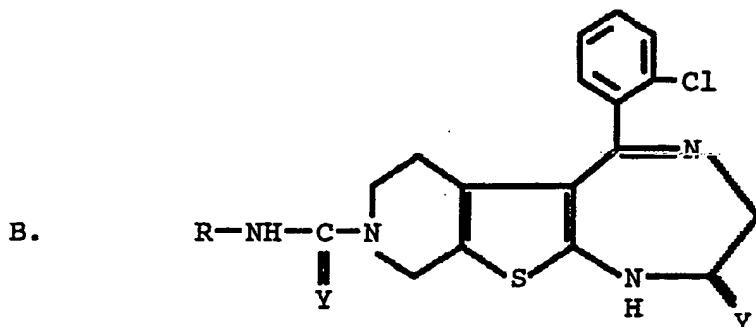


sur un léger excès stoichiométrique du dérivé approprié R-N=C=Y, dans lequel R et Y sont tels que définis

- 3 -

précédemment, dans un solvant aprotique, au reflux pendant 1/2 heure à 24 heures,

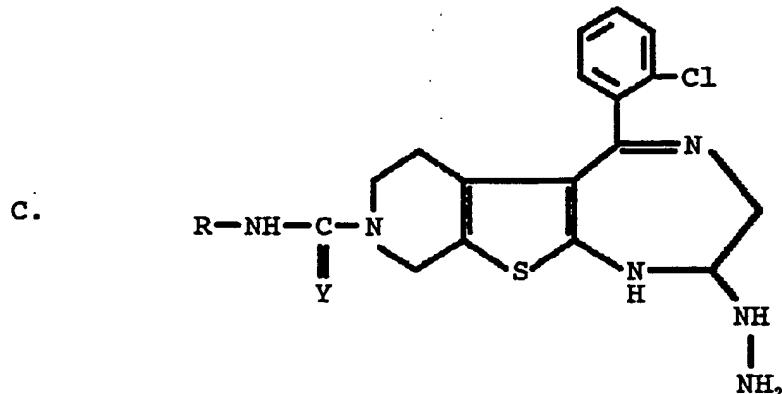
- à faire réagir, ensuite, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, le composé obtenu de formule B :



sur un léger excès stoichiométrique d'hydrate d'hydrazine,  
5 à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant 5 min à une heure et, finalement,

- à effectuer, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, la cyclisation du composé ainsi obtenu de formule C :

10

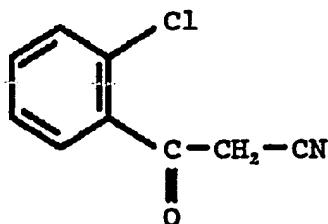


avec quatre équivalents stoichiométriques d'orthoacétate triéthyl, à température ambiante, pendant 15 min à 3 heures, puis au reflux, pendant 1/2 à 5 heures.

- 4 -

Le produit de départ de formule (A) est obtenu par la séquence d'étapes suivantes :

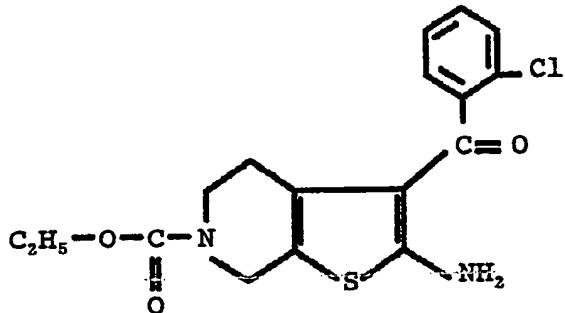
I - (chloro-2)phényl cyanométhyle cétone.



Dans un réacteur approprié placé sous circulation d'azote à  
 5 - 70°C, on verse 7 l de THF anhydre et 115,9 g (1,36 mol)  
 d'acide cynoacétique préalablement séché. On ajoute, goutte  
 à goutte, 1 715 ml (2,74 mol) d'une solution 1,6 M de  
 butyllithium dans l'hexane tout en laissant remonter la  
 température de - 70°C à 0°C. Le mélange réactionnel est  
 10 ensuite placé sous agitation pendant une heure puis  
 refroidi de nouveau à - 70°C ; on y ajoute alors,  
 progressivement, une solution de 120 g (0,685 mol) de  
 chlorure de chloro-2 benzoyle dans 1 l de THF anhydre.  
 Après avoir laissé le mélange sous agitation pendant une  
 15 heure à - 70°C, on laisse remonter la température de - 70°C  
 à 0°C en une heure. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 3 l  
 d'une solution de HCl 1N et, après une agitation de  
 quelques minutes, on extrait le mélange réactionnel avec du  
 chloroforme. La phase organique est lavée, avec une  
 20 solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 % puis avec  
 une solution de chlorure de sodium saturée, et filtrée.  
 Après évaporation du solvant, on recueille 135 g d'un  
 résidu, qui est ensuite cristallisé dans l'éther  
 diisopropylique, filtré puis lavé à l'hexane. On obtient  
 25 97,2 g (79 %) du composé recherché.

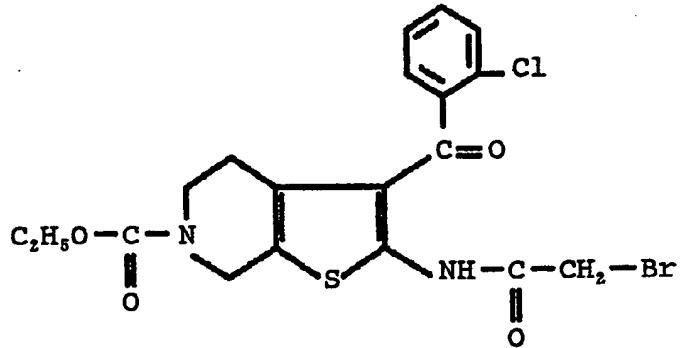
- 5 -

**II - Amino-2 - (chl ro-2 benzoyle)-3 - (éthoxycarbonyl)-6 tétrahydro-4,5,6,7 - pyrido [3,4 - b] thiophène.**



Dans un récipient de 2 l équipé d'un système de refroidissement, on verse 85,5 g (0,501 mol) de N-carbéthoxy-4-pipéridone, 90 g (0,501 mol) de (I), 19,3 g (0,600 mol) de fleur de soufre et 44,4 g (0,501 mol) de morpholine en solution dans 550 ml de méthanol. Le mélange est porté au reflux pendant une heure ; après évaporation de 250 ml du solvant, le composé désiré précipite. Le précipité est alors séparé, lavé à l'éthanol puis à l'éther éthylique et séché. Cette opération donne 155,4 g (85 %) du composé recherché.

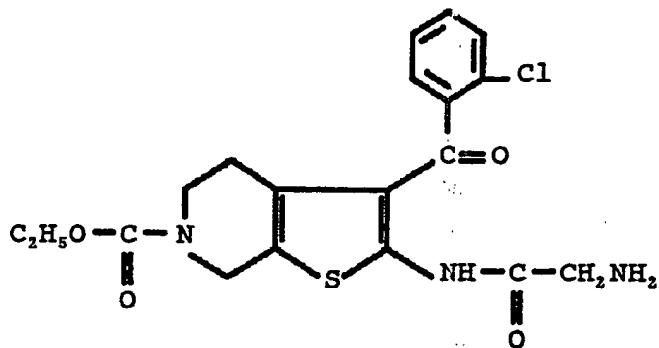
**III - (bromoacétamido)-2 - (chloro-2 benzoyle)-3 - (éthoxy-carbonyl)-6 - tétrahydro-4,5,6,7 - pyrido [3,4 - b] thiophène.**



- 6 -

Dans un réacteur de 5 litres équipé de moyens appropriés et d'une ampoule à décanter, on verse 2,5 l de chloroforme et 146 g (0,400 mol) de (II). On ajoute ensuite progressivement, 87,7 g (0,43 mol) de bromure de bromoacétyle contenu dans l'ampoule à décanter. Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant une heure, à température ambiante, puis lavé avec 300 ml d'eau glacée ; la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et filtrée. Le chloroforme est ensuite évaporé et le résidu obtenu repris avec de l'éthanol : le produit désiré précipite. Il est alors filtré, lavé à l'éthanol, puis à l'éther éthylique et séché. On obtient 184,6 g (95 %) du composé recherché.

15 IV - (aminoacétamido)-2 - (chloro-2 benzoyle)-3 - (éthoxy-carbonyl)-6 - tétrahydro-4,5,6,7 - pyrido [3,4 - b] thiophène.

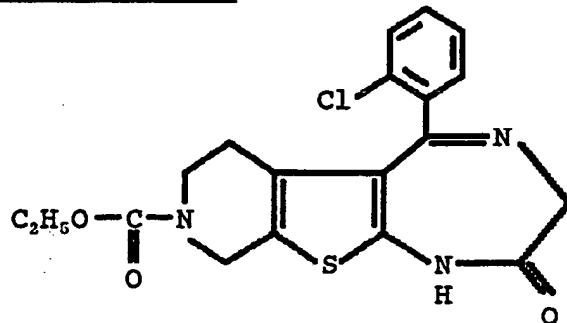


Dans un réacteur de 5 litres équipé d'un injecteur à gaz, on verse 174,8 g (0,36 mol) de (III) et 3 litres de THF. On refroidit la suspension à 0°C, puis on ajoute de l'ammoniaque gazeux, préalablement séché sur de la potasse. L'addition est conduite en 8 heures. (60 g d'ammoniaque sont absorbés). Le mélange est alors placé sous agitation toute la nuit à 0°C. Ensuite on évapore 2 l de THF, sous vide poussé, et on ajoute 750 ml d'acétate d'éthyle.

- 7 -

Après décantation, la phase organique est lavée, d'abord avec 300 ml d'une solution de chlorure de sodium à 10 %, puis trois fois avec 300 ml d'eau, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après filtration, le solvant est 5 partiellement éliminé par évaporation au rotavapeur. Le précipité est conservé toute la nuit au réfrigérateur. Après filtration, le précipité est lavé à l'éther éthylique et séché. Cette opération donne 119 g du composé recherché. Les eaux-mères sont concentrées et reprises avec un mélange 10 de 1,5 l d'éther éthylique/THF (3/1 par volume). On obtient 14,6 g du composé recherché (Rendement 88 %).

V - (chloro-2 phényle)-5 - (éthoxycarbonyl)-8 - tétrahydro-  
6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3': 4,5] thiéno [3,2 - f]  
diazépine-1,4 one-2.

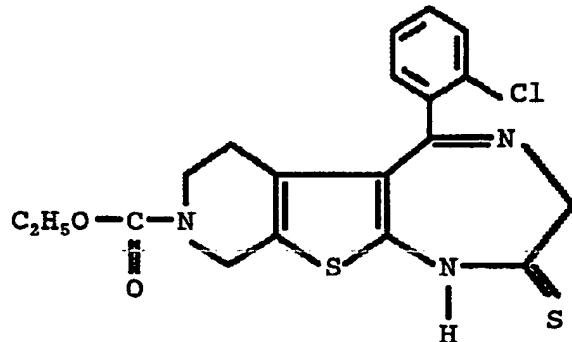


15 Dans un réacteur de 2 l équipé de moyens d'agitation, de refroidissement et de chauffage et placé sous circulation d'azote, on verse 126,6 g (0,3 mol) de (IV) et 800 ml de pyridine.

20 Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 18 heures. Après avoir vérifié que tout le produit de départ avait réagi, la pyridine est partiellement évaporée sous pression réduite et l'huile (brun foncé) ainsi obtenue, est dissoute dans 1 litre d'éthanol. Le mélange est alors refroidi dans un bain de glace : on obtient ainsi un 25 précipité qui est filtré, lavé à l'éthanol et au diisopropyle-éther. Rendement 101,3 g (83,6 %) du composé recherché.

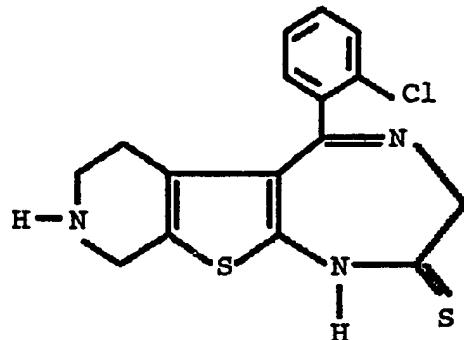
- 8 -

VI - Préparation de la (chloro-2 phényle)-5 - ('thoxy-carbonyl)-8 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2 - f] diazépine-1,4 thione-2.



Dans un récteur de trois litres équipé de moyens appropriés, on verse 93 g (0,230 mol) de (V) et 1,75 ml de pyridine. Après solubilisation, on ajoute 56,3 g (0,25 mol) de pentasulfure de phosphore et le mélange réactionnel est agité pendant trois heures à 80-85°C. Ensuite, la pyridine est évaporée et le résidu obtenu repris avec de l'eau glacée. Le mélange est ensuite extrait au chlorure de méthylène, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré évaporé et repris à l'éther éthylique. Le produit obtenu est filtré et mis en suspension dans 700 ml d'acetonitrile. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 min puis refroidi. Après filtration et lavage à l'acetonitrile puis à l'éther éthylique, le résidu est séché pour donner 80,2 g (83 %) du composé recherché.

VII - Préparation de la (chloro-2 phényle)-5 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 thione-2.



- 9 -

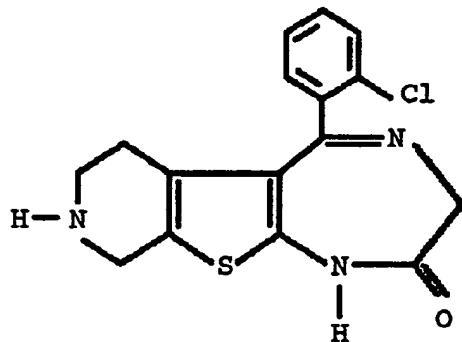
Dans un réacteur de deux litres équipé de moyens appropriés, on verse 71,4 g (0,17 mol) de (VI), 116 g (1,30 mol) d'hydroxyde de potassium sous forme de granulés et un litre d'un mélange éthanol/eau (19/1 par volume). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 18 heures.

Après avoir vérifié que tous les produits de départ avaient réagi, l'éthanol est évaporé et le résidu repris à l'eau glacée. Le mélange est ensuite extrait deux fois au chloroforme. La phase aqueuse est acidifiée à l'acide acétique jusqu'à pH 6,5, que l'on ajuste ensuite à 7,5 en ajoutant du bicarbonate de sodium. Le précipité est filtré, lavé deux fois à l'eau, deux fois à l'éthanol et une fois à l'éther puis lavé sous reflux avec 500 ml d'un mélange dichlorométhane/éthanol (3/1 par volume) pendant 30 min.

Après filtration, lavage à l'éther éthylique et séchage sous pression réduite, on obtient 47,3 g du composé recherché (rendement 80 %).

Le composé de départ lorsque Y = S est obtenu en faisant réagir le composé (V) avec un agent déprotecteur.

20 VIII - Préparation de la (chloro-2 phényle)-5 - tétrahydro-6,7,8,9, - pyrido [4',3': 4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 one-2.



- 10 -

Dans un réacteur équipé de moyens de chauffage et placé sous circulation d'azote, on verse 94,5 g (0,234 mol) de (V), 152,1 g (2,34 mol) d'hydroxyde de potassium sous forme de granulés (à 90 %) et 900 ml d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol. Le mélange est chauffé pendant une heure jusqu'à atteindre la température de reflux, le reflux est ensuite maintenu pendant une heure. On verse la solution sur 1,2 kg de glace pilée et on acidifie avec de l'acide chlorydrique ( $d = 1,18$ ) pour se placer à pH 5,3, puis on ajoute du carbonate de potassium pour amener le pH à 8,3.

La solution est extraite trois fois avec 500 ml de chorure de méthylène, la phase organique, lavée avec 450 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 %, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est repris à l'éther éthylique, lavé à l'éther éthylique et séché. On obtient 55,9 g du composé recherché (rendement = 72 %).

L'invention sera mieux comprise grâce à la description des exemples qui suivent.

20 EXEMPLE 1 :

(chloro-2 phényl)-6 - [(méthoxy)-4 phénylthiocarbamoyl]-9 - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
Y = S      R = (méthoxy-4)phényl-

25 Première étape A -> B :

Préparation de la (chloro-2 phényl)-5- [(méthoxy)-4 phényl-thiocarbamoyl]-8 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 thione-2.

Dans un réacteur d'un litre équipé de moyens d'agitation et de refroidissement et placé sous circulation d'azote, on

- 11 -

verse 40 g (0,115 mol) de (chloro-2 phényl)-5 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 - 2 thione à 93 % et 500 ml de méthanol.

On ajoute ensuite 18,5 ml (0,123 mol) d'isothiocyanate de para-méthoxy-phényle à la suspension orange et on porte au reflux pendant deux heures. Après avoir vérifié que le produit de départ avait réagi, le mélange est refroidi, filtré et le résidu est lavé à l'éthanol, à l'oxyde de diisopropyle puis séché toute la nuit à 65°C pour donner 49 g (83 %) du composé recherché.

Seconde étape B -) C :

Préparation de la (chloro-2 phényl)-5- [(méthoxy)-4 phényl-thiocarbamoyl]-8 - hydrazino-2 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] - diazépine-1,4.

Dans un réacteur d'un litre équipé de moyens d'agitation et de refroidissement et placé sous circulation d'azote, on verse 40 g (0,078 mol) de (chloro-2 phényl)-5 - (méthoxy-4)phényl-8 thiocarbamoyl - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3' : 4,5] thiéno [3,2-f] - diazépine-1,4 - thione-2 et 350 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite refroidi à 10°C et on ajoute 4,1 ml (0,081 mol) d'hydrate d'hydrazine. L'addition est effectuée en 15 minutes. On obtient une solution (rouge brun) avec un fin précipité foncé, qui est filtré. On évapore ensuite 9/10 du tétrahydrofurane et on ajoute, au résidu, 400 ml d'éthanol absolu. La précipitation intervient après amorçage. Le mélange est agité sur un bain de glace pendant une heure. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éthanol puis à l'oxyde de diisopropyle et séché toute la nuit sous pression réduite à 65°C, ce qui donne 29,7 g du composé recherché. Les liqueurs de lavage sont concentrées et le résidu obtenu est repris à l'éthanol, filtré, lavé de nouveau à l'éthanol puis à l'éther éthylique, ce qui donne 4,5 g du composé recherché (rendement 86 %).

## Troisième étape C -) Composé recherché :

5 Préparation de la (chloro-2 phényl)-6 - [(méthoxy)-4 phénylthiocarbamoyl]-9 - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] - diazépine-1,4.

Dans un réacteur de 1 litre équipé de moyens d'agitation et de refroidissement et placé sous circulation d'azote, on verse 25,5 g (0,05 mol) de (chloro-2 phényl)-5 - [(méthoxy)-4 phénylthiocarbamoyl]-8 - hydrazino-2 - 10 tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] - diazépine-1,4 et 500 ml d'éthanol absolu. On ajoute ensuite 37 ml (0,20 mol) d'orthoacétate de triéthyle. Au bout de 30 minutes, la solution devient rouge et est portée au reflux pendant deux heures (la précipitation commence à 70°C).

15 Le mélange est alors refroidi à 10°C et le précipité est filtré, lavé à l'éthanol puis à l'éther éthylique et séché sous pression réduite à 90°C pour donner 24,6 g (92 %) du composé recherché.

20 Les composés des exemples suivants ont été préparés tel que cela a été décrit dans l'exemple 1 lorsque Y = S. Lorsque Y = O, la réaction est également conduite en trois étapes dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 1 mais à partir de la (chloro-2 phényl)-5 - tétrahydro-6,7,8, 9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] 25 diazépine-1,4 one-2 [au lieu de la (chloro-2 phényl)-5 - tétrahydro-6,7, 8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 thione-2] que l'on traite par l'isocyanate approprié au lieu de l'isothiocyanate.

- 13 -

EXEMPLE 2 :

(chloro-2 phényl)-6 - (méthoxy-4)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 5 Y = S R = (méthoxy-4)phényl-  
 P.f. : 197-204°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXEMPLE 3 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl)-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 10 Y = O R = terbutyl-  
 P.f. : 240-245°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 4 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl)-9 thiocarbamoyl - tétra-  
 15 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = terbutyl-  
 P.f. : 189°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 5 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (hexadécyl)-9 thiocarbamoyl - tétra-  
 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = hexadécyl-  
 P.f. : 168-170°C (Tottoli) ; poudre blanche amorphe.

25 EXEMPLE 6 :

(chloro-2 phényl)-6 - (isopropyl)-9 carbamoyl - tétra-  
 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = O R = isopropyl-  
 30 P.f. : 214°C (Tottoli) ; poudre blanche

- 14 -

EXEMPLE 7 :

(chloro-2 phényl)-6 - (isopropyl)-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 5 Y = S R = isopropyl-  
 P.f. : 205-206°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 8 :

(chloro-2 phényl)-6 - (triméthoxy-3,4,5)phényl-9 carbamoyl-tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 10 Y = O R = (triméthoxy-3,4,5)phényl-  
 P.f. : 176-179°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

EXEMPLE 9 :

(chloro-2 phényl)-6 - (triméthoxy-3,4,5)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 15 Y = S R = (triméthoxy-3,4,5)phényl-  
 P.f. : 184°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 10 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl-4)phényl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = O R = (terbutyl-4)phényl-  
 P.F. : 218-220°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

25 EXEMPLE 11 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl-4)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = (terbutyl-4-phényl-  
 30 P.f. : 225-226°C (Tottoli) ; poudre blanche.

- 15 -

EXEMPLE 12 :

(chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-2)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 5 Y = S R = (trifluorométhyl-2)phényl-  
 P.f. : 179-180°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 13 :

(chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-3)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 10 Y = S R = (trifluorométhyl-3)phényl-  
 P.f. : 169-170°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 14 :

(chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-4)phényl-9 carbamoyl-tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 15 Y = O R = (trifluorométhyl-4)phényl-  
 P.f. : 212-217°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXEMPLE 15 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-4)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = (trifluorométhyl-4)phényl-  
 P.f. : 178-180°C ; poudre blanche.

25 EXEMPLE 16 :

(chloro-2 phényl)-6 - (fluoro-4)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = (fluoro-4)phényl-  
 30 P.f. : 179-180°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

- 16 -

EXEMPLE 17 :

(chloro-2 phényl)-6 - (dichloro-2,3)phényl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 5 Y = O R = (dichloro-2,3)phényl-  
 P.f. : 200-204°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 18 :

(chloro-2 phényl)-6 - (phénoxy-4)phényl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 10 Y = O R = (phénoxy-4)phényl-  
 P.f. : 187-193°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 19 :

(chloro-2 phényl)-6 - ( $\alpha$ -méthyl)phénéthyl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 15 Y = S R = ( $\alpha$ -méthyl)phénéthyl-  
 P.f. : 210-214°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 20 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - ( $\beta$ -méthyl)phénéthyl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = ( $\beta$ -méthyl)phénéthyl-  
 P.f. : 200°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

25 EXEMPLE 21 :

(chloro-2 phényl)-6 - (méthylsulfonyl-4)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = (méthylsulfonyl-4)phényl-  
 30 P.f. : 214-215°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

- 17 -

EXAMPLE 22 :

(chloro-2 phényl)-6 - (diterbutyl-2,4)phényl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 5 Y = S R = (diterbutyl-2,4)phényl-  
 P.f. : 146-148°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXAMPLE 23 :

(chloro-2 phényl)-6 - (benzyl)-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 10 Y = O R = benzyl-  
 P.f. : 246-249°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

EXAMPLE 24 :

(chloro-2 phényl)-6 - (furfuryl-2)-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 15 Y = S R = (furfuryl-2)-  
 P.f. : 174°C (Tottoli) ; poudre jaune pâle.

EXAMPLE 25 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (quinolyl-3)-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = (quinolyl-3)-  
 P.f. : 192-193°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

25 EXAMPLE 26 :

(chloro-2 phényl)-6 - (cyclohexyl)-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
 Y = S R = cyclohexyl-  
 30 P.f. : 209-214°C (Tottoli) ; poudre blanche.

- 18 -

EXAMPLE 27 :

(chloro-2 phényl)-6 - cyclohexyl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

5 Y = O R = cyclohexyl-

P.f. : 220°C (Tottoli) ; poudre blanc crème

EXAMPLE 28 :

(chloro-2 phényl)-6 - allyl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3': 4,5] thiéno [3,2-f]

10 triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = S R = allyl-

P.f. : 224-226°C (Tottoli) ; poudre blanc crème

EXAMPLE 29 :

(chloro-2 phényl)-6 - (difluoro-2,4)phényl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

15 Y = O R = (difluoro-2,4)phényl-

P.f. : 245-250°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXAMPLE 30 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (phénylsulfonyl)-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = S R = (phénylsulfonyl)-

P.f. : 205°C (Tottoli) ; poudre blanche

25 EXAMPLE 31 :

(chloro-2 phényl)-6 - (furyl-2)sulfonyl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = S R = (furyl-2)sulfonyl-

30 P.f. : 222-226°C (Tottoli) ; poudre beige pâle

- 19 -

EXEMPLE 32 :

(chloro-2 phényl)-6 - (thiényl-2)sulfonyl-9 carbamoyl -  
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno  
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
5 Y = O R = (thiényl-2)sulfonyl-  
P.f. : 233°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 33 :

(chloro-2 phényl)-6 - (pyrrolyl-2)sulfonyl-9 thiocarbamoyl-  
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno  
10 [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
Y = S R = (pyrrolyl-2)sulfonyl-  
P.f. : 211-213°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 34 :

(chloro-2 phényl)-6 - (pyridyl-3)sulfonyl-9 carbamoyl -  
15 tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno  
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
Y = O R = (pyridil-3)sulfonyl-  
P.f. : 184-189°C (Tottoli) ; poudre beige

EXEMPLE 35 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (quinolyl-4)sulfonyl-9 thiocarbamoyl-  
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno  
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
Y = S R = (quinolyl-4)sulfonyl-  
P.f. : 240-253°C (Tottoli) ; poudre blanche

25 EXEMPLE 36 :

(chloro-2 phényl)-6 - (morpholinyl-4)sulfonyl-9 carbamoyl -  
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno  
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4  
Y = O R = (morpholinyl-4)sulfonyl-  
30 P.f. : 207-211°C (Tottoli) ; poudre blanche

TOXICOLOGIE

Les composés selon l'invention ne sont pas toxiques sur la souris à la dose de 1 g/kg. Par voie IP sur la souris, seuls les composés des exemples 10, 17, 18 et 33 ont présenté un DL 50 compris entre 0,4 et 1 g/kg et aucun des autres n'était toxique à 1 g/kg.

PHARMACOLOGIE

L'intérêt pharmacologique des composés selon l'invention a été établi par les expérimentations résumées ci-après :

10 1) Inhibition de l'agrégation des plaquettes induites par le PAF.

L'expérience a été conduite sur des lapins néo-zélandais (lapins mâles d'un poids moyen de 5 kg) selon la méthode de R.KINLOUGH. RATHBONE, J.P.CAZENAVE, M.PACKHAM et F.MUSTARD, 15 Lab. Invest.48,98,1980.

La détermination est réalisée à 57°C sur un agrégomètre Cronolog Coultronics couplé à un enregistreur graphique ; les résultats de ces déterminations (en concentration moléculaire) sont reportés dans la colonne centrale du 20 tableau I.

2) Inhibition du binding sur des récepteurs benzodiazépine.

L'intérêt de l'expérience précédente dépend des résultats obtenus dans cette expérience : étant donné qu'un composé selon l'invention a une structure benzodiazépine, il est important de vérifier si l'activité spécifique de la benzodiazépine n'apparaît pas à la dose où l'agrégation plaquettaire est inhibée.

- 21 -

Cette expérience a donc été menée selon la méthode de MOHLER H. et RICHARD J.G. "Agonist and antagonist receptor interaction in vitro, Nature, vol. 294, 763-765, 1981.

5 Cette expérience a été conduite sur des cerveaux de rats incubés pendant 1H30 à 4°C utilisant  $^3\text{H}$ -RO-15-4788 et  $^3\text{H}$ -RO-5-4864 (NEN) comme traceurs et RO-15-4788 et RO-5-4864 comme antagoniste de référence.

Les résultats, en concentration moléculaire, sont reportés dans la colonne de droite du tableau I.

10 3) Action sur le bronchospasme induit par le PAF.

15 L'injection intraveineuse de PAF chez des cobayes anesthésiés induit une bronchoconstriction avec une leucopénie et une thrombocytopénie selon la méthode décrite par S.DESQUAND, C.TOUVAY, J.RANDON, V.LAGENTE, B.VILLAIN, I.MARIDONNEAU-PARINI, A.ETIENNE, J.LEFORT, P.BRAQUET et B.VARGAFTIG. dans "Interférence du BN 52021 (Ginkgolide B) avec les effets brochopulmonaires du PAF-acether chez le cobaye". Eur. J. Pharmacol.127 : 83-95, 1986.

20 Des cobayes mâles de souche Hartley (400-500 g) (Charles River) anesthésiés avec de l'uréthane (2 g/kg IP), sont ensuite trachéotomisés et soumis à une respiration forcée avec une pompe respiratoire : 70-80 coups/mn, 1 ml d'air/100 g par coup. On introduit un catheter dans la veine jugulaire pour les injections et un autre dans  
25 l'artère carotide pour les prélèvements de sang. La résistance initiale est maintenue constante sous la pression de 10 cm d'eau selon la méthode Konzett et Rössler et l'air en excès est mesuré avec un transducteur pour bronchospasme UGO BASILE ainsi qu'un enregistreur GEMINI.  
30 Les cobayes avaient reçus une injection IV de pancuronium (Pavulon) pour inhiber leur respiration spontanée.

- 22 -

Les composés selon l'invention et le composé-référence WEB 2086 (Cf. le brevet Boehringer cité ci-dessus) ont été préparés en suspension dans l'eau gommée et administrés oralement une heure avant la stimulation par le PAF.

5 La bronchoconstriction est déterminée en calculant le pourcentage de bronchoconstriction  $\frac{A}{B} \times 100$  dans laquelle A  
représente la bronchoconstriction induite en mm et B  
représente la bronchoconstriction maximale en mm.

Les résultats sont reportés dans le tableau II.

10 PRESENTATION - POSOLOGIE.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont administrés, de préférence, par voie orale. Ces formes d'administration les plus appropriées sont des comprimés ou des gélules. La posologie usuelle est de 50 mg à 500 mg par  
15 jour selon le cas.

L'unité de dosage est, de préférence, 50 mg en association avec les excipients et agents appropriés.

- 23 -

TABLEAU I A

EXEMPLES	$CI_{50}$	Récepteurs BDZ
1	$3,01 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$
2	$1,27 \cdot 10^{-7}$	$7,7 \cdot 10^{-5}$
3	$1,71 \cdot 10^{-8}$	$4,3 \cdot 10^{-7}$
4	$8,82 \cdot 10^{-9}$	$1,35 \cdot 10^{-7}$
5	$2,97 \cdot 10^{-7}$	$6,3 \cdot 10^{-5}$
6	$2,35 \cdot 10^{-8}$	$6,6 \cdot 10^{-5}$
7	$3,28 \cdot 10^{-8}$	$7 \cdot 10^{-6}$
8	$1,15 \cdot 10^{-8}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$
9	$3,87 \cdot 10^{-8}$	$4,5 \cdot 10^{-6}$
10	$8,8 \cdot 10^{-9}$	$5,25 \cdot 10^{-6}$
11	$9,44 \cdot 10^{-9}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$
12	$1,71 \cdot 10^{-7}$	$3,5 \cdot 10^{-6}$

- 24 -

TABLEAU I B

EXEMPLES	CI <sub>50</sub>	Récepteurs BDZ
13	1,71 $10^{-7}$	6,25 $10^{-6}$
14	1,5 $10^{-7}$	7,05 $10^{-5}$
15	2,2 $10^{-7}$	1,25 $10^{-6}$
16	6,4 $10^{-8}$	7 $10^{-7}$
17	5,5 $10^{-8}$	9,2 $10^{-7}$
18	3,3 $10^{-8}$	8,6 $10^{-7}$
19	4,25 $10^{-8}$	3,6 $10^{-7}$
20	6,17 $10^{-9}$	7,2 $10^{-7}$
21	2,4 $10^{-8}$	1,1 $10^{-6}$
22	3,66 $10^{-7}$	6,3 $10^{-7}$
23	6,68 $10^{-8}$	1,6 $10^{-6}$
24	4,8 $10^{-8}$	6,5 $10^{-7}$

- 25 -

TABLEAU I C

EXEMPLES	CI <sub>50</sub>	Récepteurs BDZ
25	1,82    10 <sup>-7</sup>	3,5    10 <sup>-7</sup>
26	5,33    10 <sup>-8</sup>	4,1    10 <sup>-6</sup>
27	4,52    10 <sup>-8</sup>	2    10 <sup>-6</sup>
28	9,05    10 <sup>-9</sup>	1,4    10 <sup>-7</sup>
29	5,86    10 <sup>-8</sup>	2,2    10 <sup>-7</sup>
30	1,1    10 <sup>-8</sup>	6,3    10 <sup>-7</sup>
31	8,15    10 <sup>-9</sup>	6,15    10 <sup>-7</sup>
32	6,66    10 <sup>-8</sup>	4,33    10 <sup>-6</sup>
33	2,,5    10 <sup>-7</sup>	9,1    10 <sup>-6</sup>
34	1,0    10 <sup>-7</sup>	4    10 <sup>-5</sup>
35	3,4    10 <sup>-8</sup>	2,2    10 <sup>-6</sup>
36	6,10    10 <sup>-9</sup>	7,25    10 <sup>-6</sup>

- 26 -

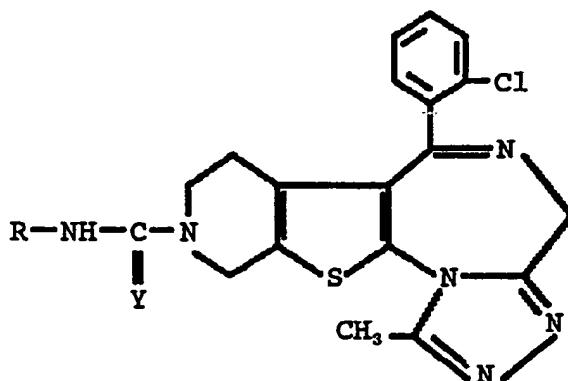
TABLEAU II

EXEMPLES	Pourcentage de bronchoconstriction	Pourcentage d'action
Témoins	79 ± 5,55	-
WEB 2086	25,3 ± 11,56 ***	- 68,0
1	13 ± 4,39 ***	- 83,5
3	28,7 ± 9,30 ***	- 63,7
5	30,3 ± 8,80 ***	- 61,6
7	23,4 ± 10,50 ***	- 70,4
8	16,2 ± 8,38 ***	- 79,5
10	26,7 ± 11,0 ***	- 66,2
14	48,6 ± 14,32 **	- 38,5
18	14,1 ± 11,25 ***	- 81,8
22	25,5 ± 13,2 ***	- 67,7
24	33,3 ± 12,8 ***	- 57,9
30	37,2 ± 14,95 ***	- 52,9
33	22,4 ± 9,8 ***	- 71,7

R E V E N D I C A T I O N

1°) Procédé de préparation des dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine de formule :

I



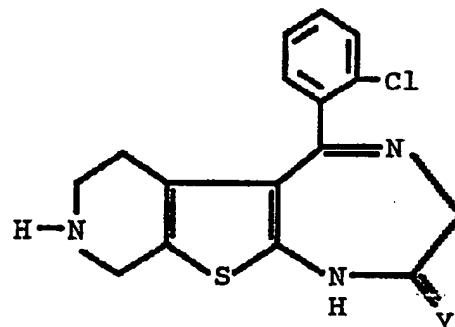
dans laquelle Y représente l'oxygène ou le soufre et R représente :

- un groupement alcényle en chaîne droite ayant jusqu'à 5 atomes de carbone,
- un groupement alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 20 atomes de carbone ou cyclique ayant jusqu'à 6 atomes de carbone,
- un groupement aralcoyle ou hétéro-aralcoyle dont la partie alcoyle est en chaîne droite ou ramifiée et comporte jusqu'à 5 atomes de carbone,
- un groupement phényle substitué par un ou plusieurs groupements alcoyles ou groupements alcoxy ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, par un groupement phénoxy, par un groupement sulfonyle alcoylé ayant jusqu'à 5 atomes de carbone ou par des atomes de fluor, de chlore ou des groupements trifluorométhyle ou
- un reste bicyclique condensé contenant un hétéro-atome,
- et un groupement sulfonyle substitué par un phényle ou par un hétéro-aryl ou par un groupement bicyclique condensé,

- 28 -

consistant à faire réagir, sous circulation d'azote, le dérivé de thiéno-triazolo-diazépine de formule A :

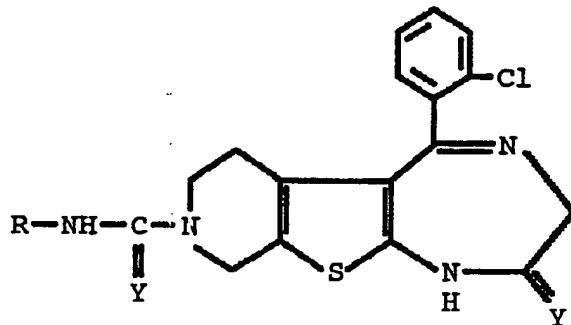
A.



sur un léger excès stoichiométrique du dérivé approprié R-N=C=Y, dans lequel R et Y sont tels que définis précédemment, dans un solvant aprotique, au reflux pendant 5 1/2 heure à 24 heures,

- à faire réagir, ensuite, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, le composé obtenu de formule B :

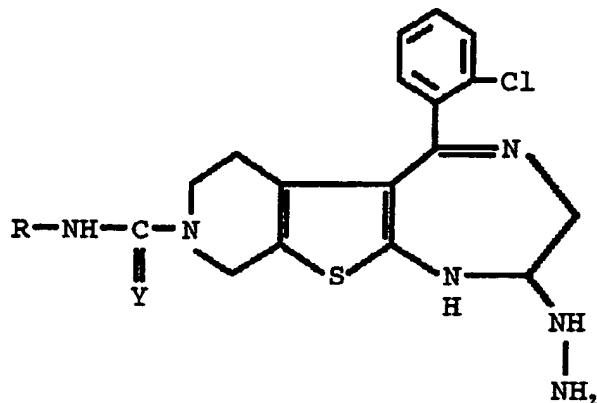
B.



sur un léger excès stoichiométrique d'hydrate d'hydrazine, 10 à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant 5 min à une heure et, finalement,

- à effectuer, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, la cyclisation du composé ainsi obtenu de formule C :

C.



avec quatre équivalents stoichiométriques d'orthoacétate de triéthyle, à température ambiante, pendant 15 min à 3 heures, puis au reflux, pendant 1/2 à 5 heures.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9004159  
FA 440479

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0254245 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) * page 10, ligne 51 - page 12, ligne 11 * * page 40, exemples 25-27 *	1
A, D	US-A-4621083 (J. CASALS-STENZEL ET AL.) * Le document en entier *	
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)		
C07D495/00		
		Date d'achèvement de la recherche
		07 DECEMBRE 1990
		Examinateur
		HASS C.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		